

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 738 571

(21) N° d'enregistrement national :

95 10601

(51) Int Cl⁸ : C 07 H 17/08

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

AL
PTU 11/49
A1

(22) Date de dépôt : 11.09.95.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 14.03.97 Bulletin 97/11.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : ROUSSEL UCLAF — FR.

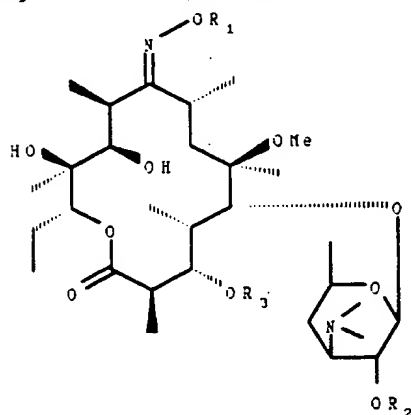
(72) Inventeur(s) : BONNET MICHEL, DELTHIL MICHEL
et MAZURIE ALAIN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire :

(54) NOUVEAUX DERIVES DE LA 5-O-DESOSAMINYL 6-O-METHYL- ERYTHRONOLIDE A, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION ET LEUR APPLICATION A LA PREPARATION DE PRODUITS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS.

(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I) : préparer des produits antibiotiques.



(I)

dans lesquels OR₁, OR₂ et OR₃ représentent des radi-
caux hydroxyles bloqués sous forme de radicaux facile-
ment clivables.

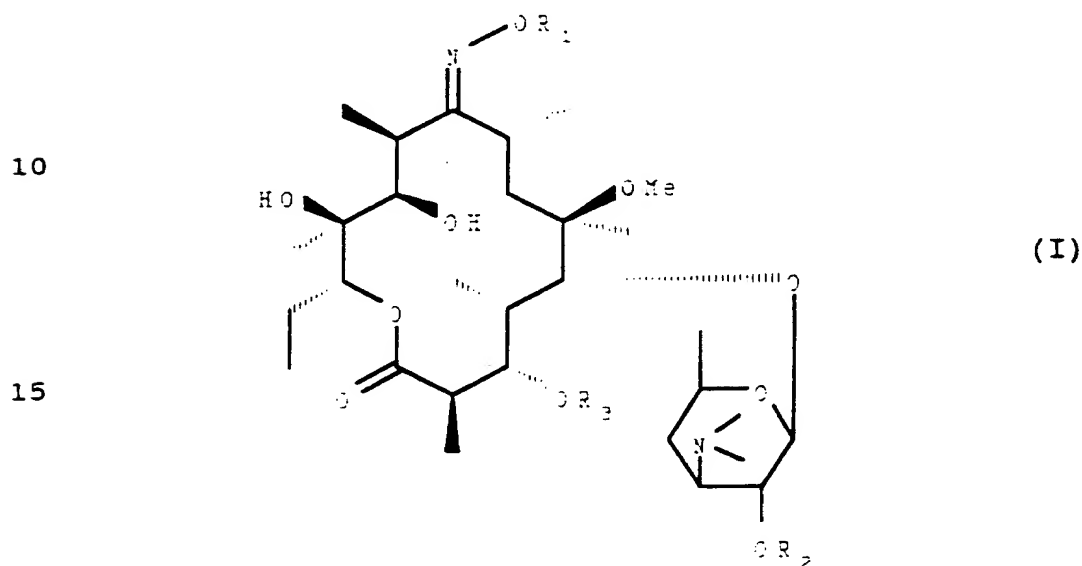
Les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour

FR 2 738 571 - A1



La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la 5-O-désosaminyl 6-O-méthyl érythronolide A, leur procédé de préparation et leur application à la préparation de produits biologiquement actifs.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



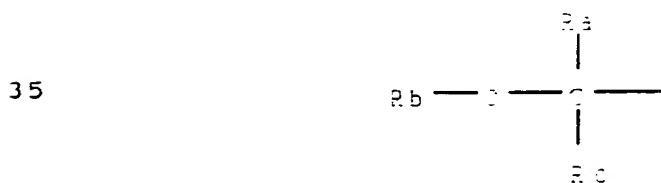
20 dans lesquels :

ou bien R_1 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de

25 carbone,

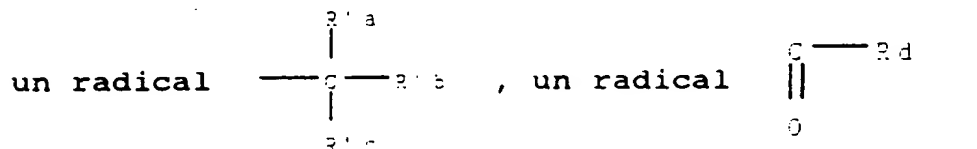
ou bien R_1 représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, nitro, CF_3 ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

30 ou bien R_1 représente un radical :



dans lequel R_a représente un radical alkyle ou alkoxy renfer-

mant jusqu'à 8 atomes de carbone,
 Rb représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes
 de carbone, éventuellement substitué par un hétéroatome,
 Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
 5 renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
 R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un radical
 trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à
 8 atomes de carbone,



10 dans lesquels R'a, R'b, R'c et Rd représentent un radical
 alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical
 aralkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuelle-
 ment substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués
 ci-dessus pour R₁.

15 Dans la définition des composés de l'invention :

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence
 un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle,
 isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle,
 éthyne, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclo-

20 hexyle,

- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le
 brome,

- le radical aryle est de préférence le radical phényle,

- le radical aralkyle est de préférence un radical

25 (C₆H₅)-(CH₂)_a, a étant un nombre entier compris entre 1 et 6,
 par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ou un radical naphtyle,

- le radical aralkyle peut être par exemple, un radical
 benzyle éventuellement substitué ou un radical trityle,

- le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy,

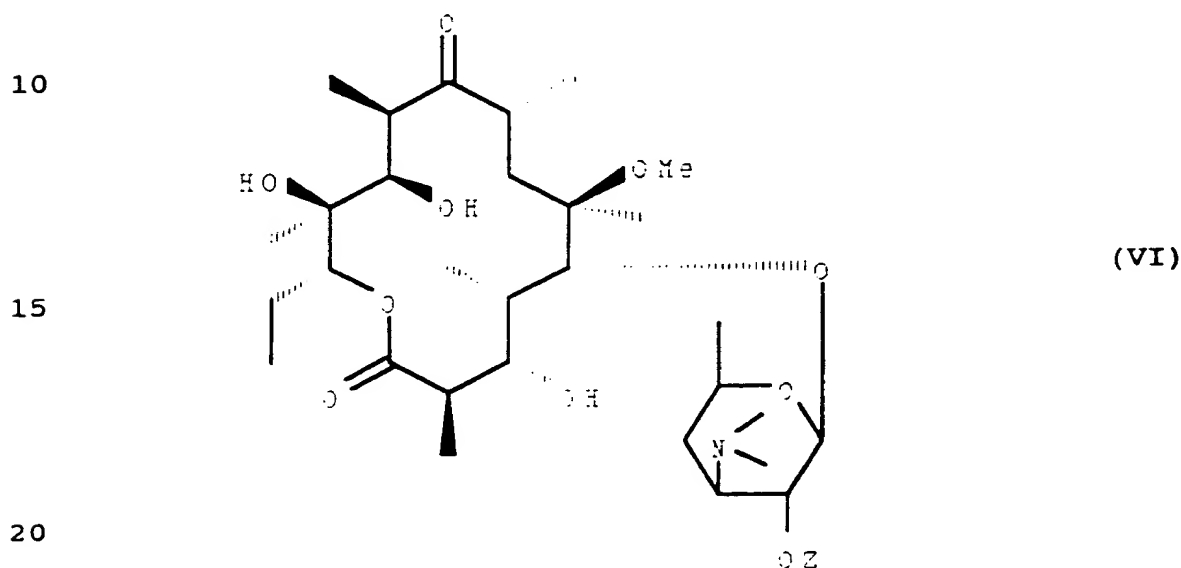
30 éthoxy, propyloxy isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy,

tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy,

tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-
 hexyloxy,

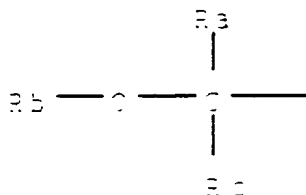
- le radical alkylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre, exemple : méthylthio, éthylthio. De plus, l'atome de soufre peut être oxydé, exemple : méthyl-
5 sulfinyle, méthylsulfonyle.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation des composés de formule (VI) :



dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe-
ment protecteur comme le reste d'un acide carboxylique
renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical trialkyl-
25 silyle ou terbutyle. Les composés de formule (VI) sont
décrits et revendiqués dans la demande de brevet européen
0 487 411, en tant qu'intermédiaires utiles notamment pour la
préparation de produits antibiotiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet, les
30 composés de formule (I) dans lesquels R_1 représente un radi-
cal

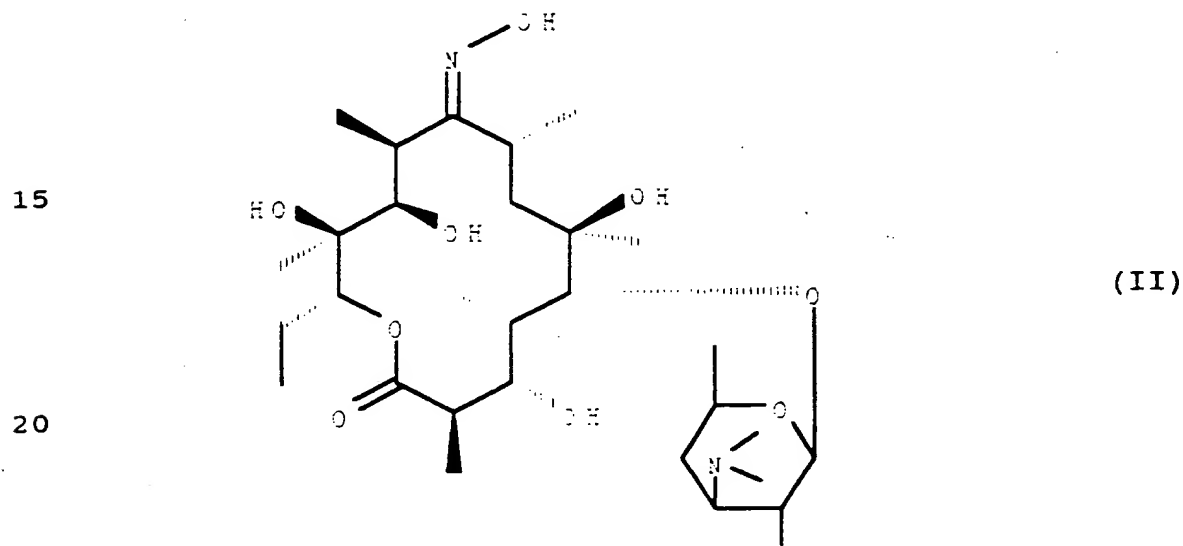


35 dans lequel R_a , R_b et R_c conservent la même signification que
précédemment et notamment ceux dans lesquels R_a , R_b et R_c
représentent un radical méthyle ainsi que les composés de

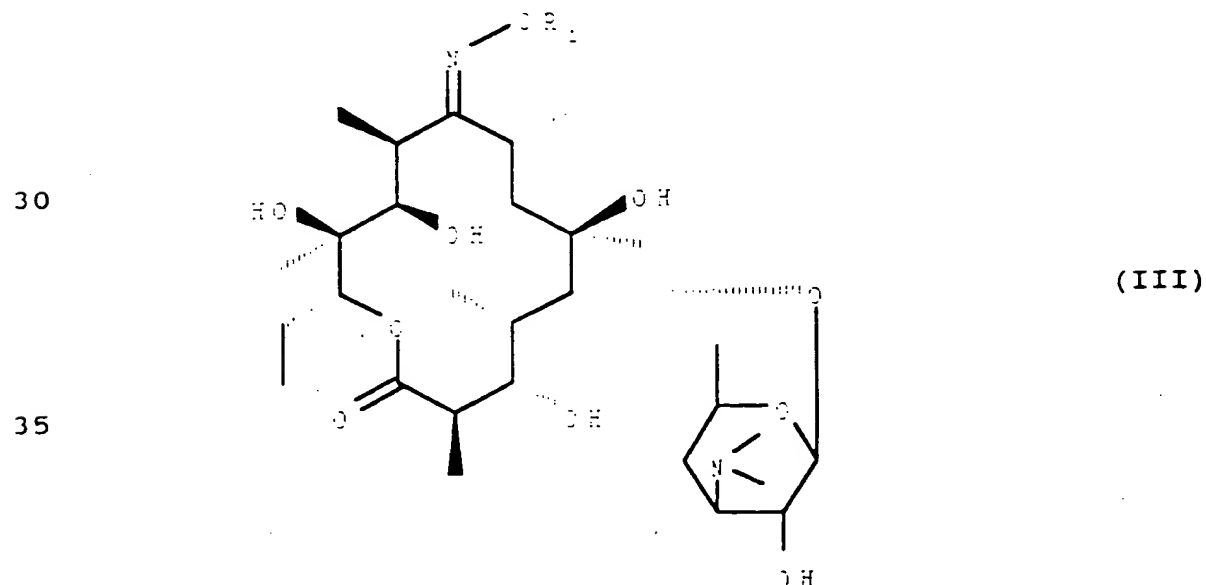
formule (I) dans lesquels R_2 et R_3 représentent tous les deux un radical trialkylsilyl et notamment ceux dans lesquels R_2 et R_3 représentent un radical triméthylsilyl.

L'invention a plus particulièrement pour objet le composé de formule (I) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

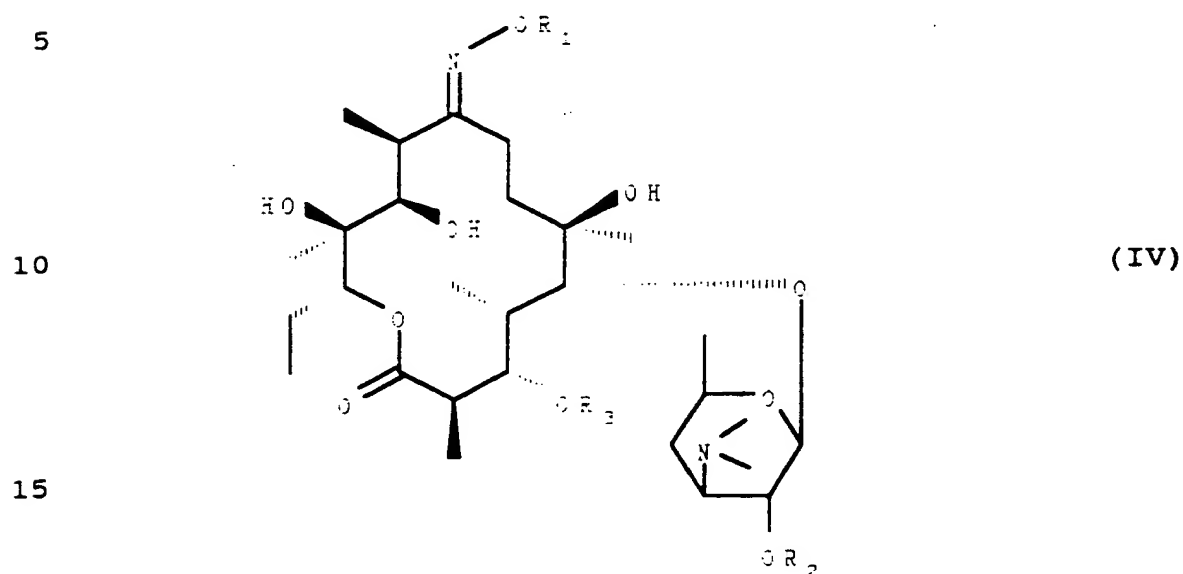
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis précédemment, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :



à l'action d'un agent de blocage de l'oxime en 9, pour obtenir un composé de formule (III) :



dans lequel R_1 conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 3 et/ou en 2' pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans lequel R_1 , R_2 et R_3 conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation de l'hydroxyle en 6, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

Le composé de formule (II) utilisé comme produit de départ est un produit connu décrit par Le Mahieu et Coll. dans J. Med. Chem. 17 (9) 953-956 (1974).

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- l'oxime en 9 est protégée sous forme de cétal, de thio-cétal,
- les groupements 3-OH et 2'-OH sont bloqués par des groupements triméthylsilyle,
- la méthylation est réalisée au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'une base par exemple la potasse, la soude, un terbutylate de métal alcalin comme par exemple le terbutylate de potassium.

L'invention a également pour objet à titre de produits chimiques nouveaux les produits de formule (III) et de formule (IV) obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé de l'invention. L'invention a plus particulièrement pour objet

les produits de formules (III) et (IV) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet l'application des composés de formule (I), caractérisée en ce que l'on soumet le composé de formule (I) aux étapes suivantes :

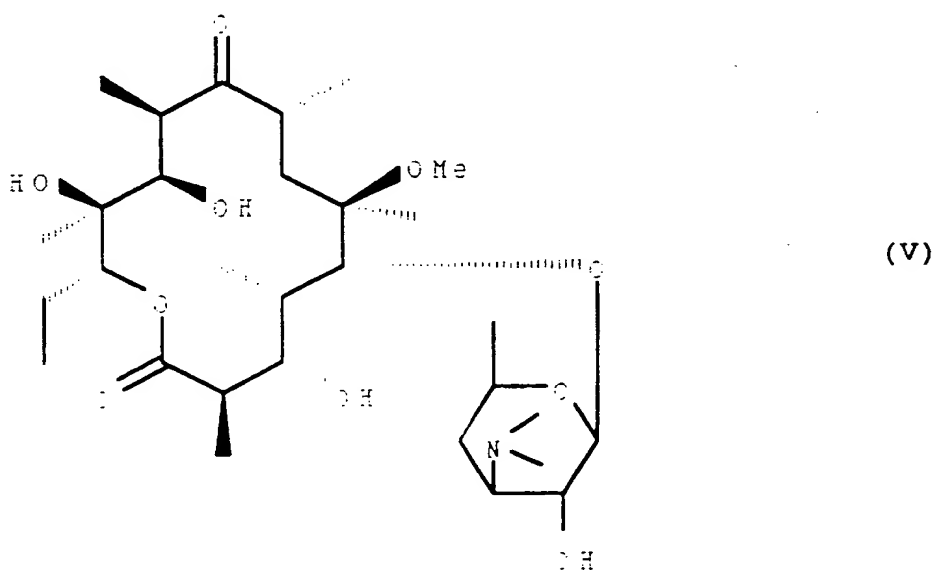
- libération de l'oxime en 9,
- libération de l'hydroxyle en 3 et 2',
- protection de l'hydroxyle en 2'.

L'invention a notamment pour objet l'application caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action de l'acide formique en présence de bisulfite de sodium ou de métabisulfite de sodium pour obtenir directement le composé de formule (V) :

15

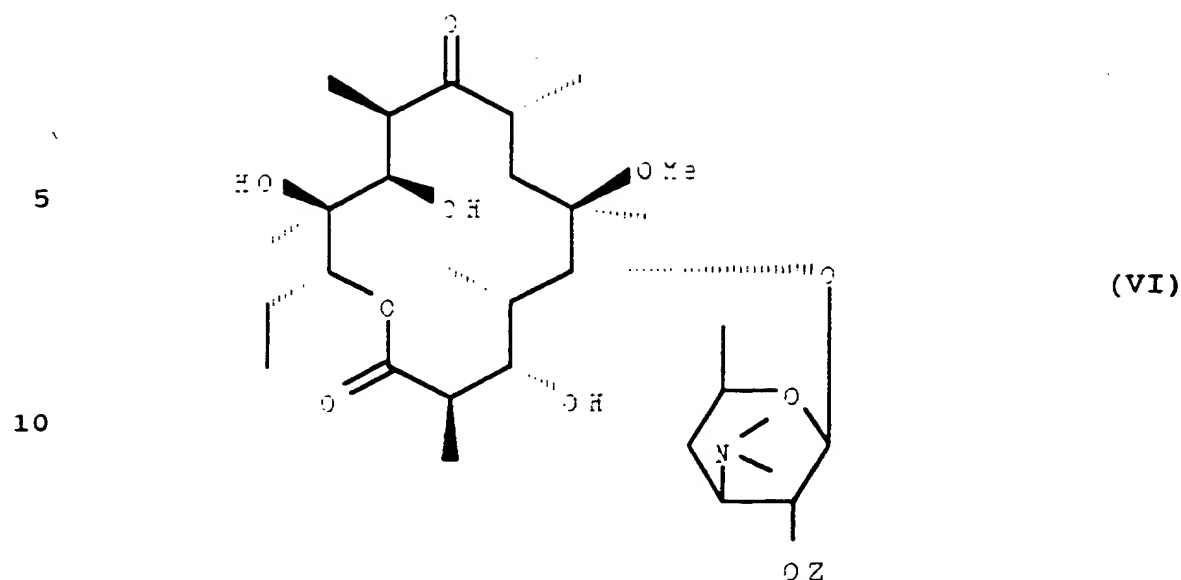
20

25



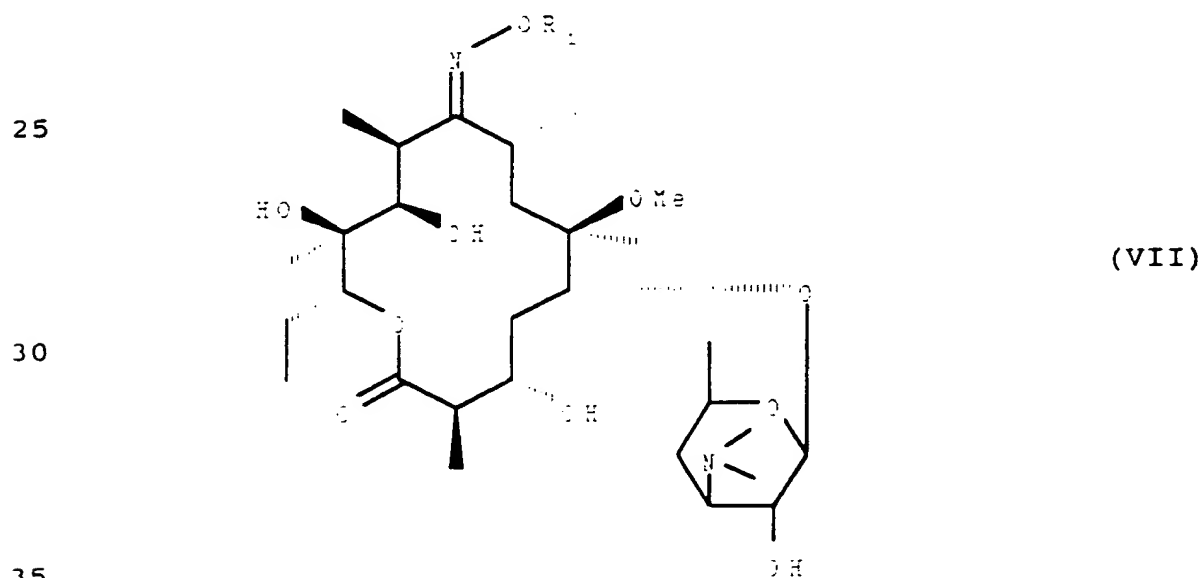
que l'on soumet à l'action d'un agent de protection de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (VI) :

35

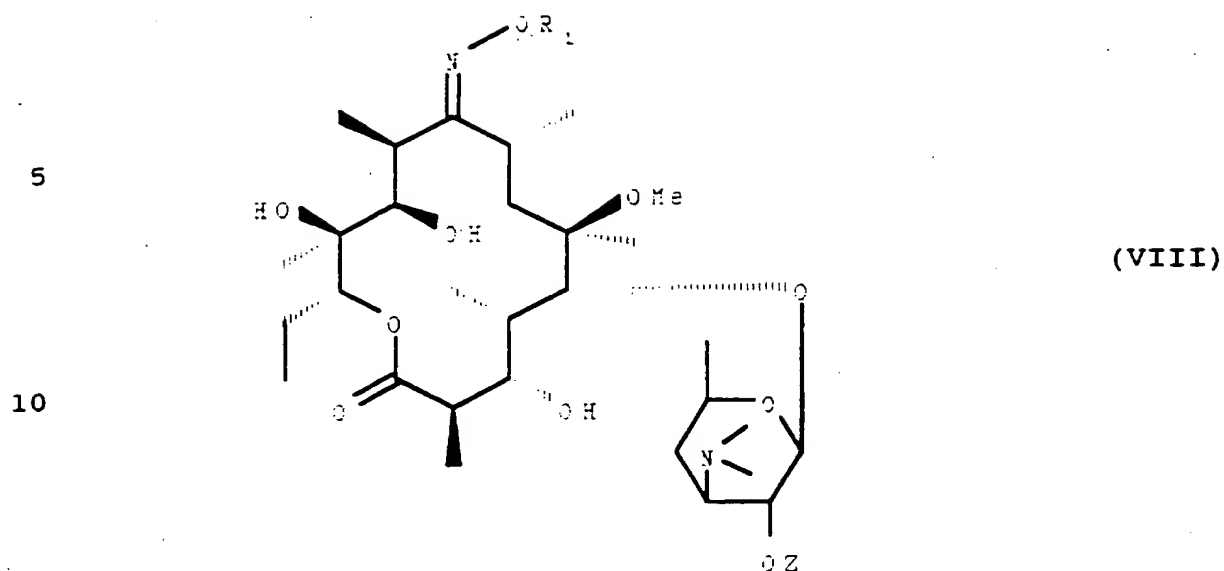


dans laquelle Z représente un groupement protecteur comme le
 15 reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de
 carbone, ou un radical trialkylsilyle, terbutyle ou triphé-
 nylméthyle.

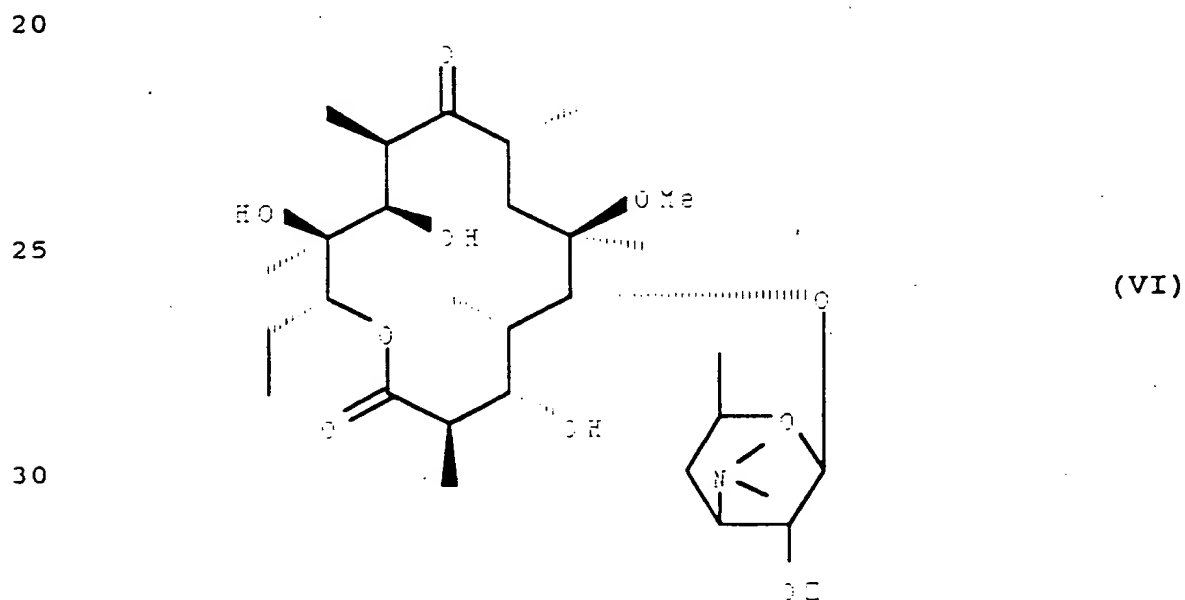
L'invention a en outre pour objet l'application caracté-
 risée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à
 20 l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 3 et en
 2' pour obtenir le composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente, que
 l'on soumet à l'action d'un agent de protection du groupement
 OH en 2' pour obtenir le composé de formule (VIII) :



15 dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente et Z représente un groupement protecteur comme défini précédemment, que l'on soumet à l'action d'un agent de libération du groupement 9-oxo pour obtenir le composé de formule (VI) correspondant :



dans laquelle Z conserve sa signification précédente.

35 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyra-

nosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) 6-O-méthyl érythromycine,
Stade A : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-
 didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)
 érythromycine,

5 On agite pendant une demi-heure à la température
 ambiante 8,14 g de 9-oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-
 3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) érythromycine, 81,5 ml
 de chlorure de méthylène, 9,65 ml de 2-méthoxy propène et
 2,44 g de chlorhydrate de pyridinium à 98 %. On ajoute 80 ml
 10 d'une solution saturée de NaHCO_3 , agite 3 minutes. On décante
 la phase organique qu'on lave par 50 ml d'eau salée. On
 réextrait les phases aqueuses par 50 ml de CH_2Cl_2 . On sèche
 la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous
 pression réduite. On récupère 9 g de produit recherché.

15 Rendement 98,5 %.

Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,07 (d)-1,09 (d)-1,23 (d)-1,26 (d)x2 :
 les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 2,25 (s) : N(Me)_2 ; 2,48 (m) : H'_3 ; 2,64 (dq) :
 20 H_2 ; 2,72 (ql) : H_{10} ; 3,22 (s) : OMe ; ~3,25 : H'_2 ; 3,51
 (d) : H_5 ; 3,58 (dl) : H_3 ; 3,68 (sl) : H_{11} ; ~3,50 (m) :
 H'_5 ; ~3,62 (m) : H_8 ---> E ; 4,41 (d) : H'_1 ; 5,23 (dd) :
 H_{13} ; 2,36-4,48-3,58 : H mobiles.

Stade B : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-
 25 didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-
 2',3-O-bis(triméthylsilyl) érythromycine,

On agite un mélange de 6,62 g de produit préparé au
 stade précédent, 66 ml de CH_2Cl_2 , 2,95 ml de N-triméthylsilyl
 imidazole, 1,7 ml de chlorure de triméthylsilyle, 45 minutes
 30 à température ambiante. On ajoute 50 ml d'une solution satu-
 rée de NaHCO_3 . On décante la phase organique qu'on lave avec
 30 ml d'eau salée. On réextrait les phases aqueuses par 40 ml
 de CH_2Cl_2 . On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore
 le solvant sous pression réduite. On récupère 7,5 g de pro-
 35 duit recherché. Rendement : 92,9 %.

Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

0,12-0,16 les OTMS ; 0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,16 (x2)-1,38-

1,45-1,47-1,00-1,25 : les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 2,23 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,47 (m) : H'_3 ; 2,71 (m) : H_2 et H_{10} ; 3,16 (dd) : H'_2 ; 3,22 (s) : OMe ; 3,45 (m) : H'_5 ; 3,58 (d) : H_5 ; 3,66 : H_8 ---> E ; 3,66 (s) : H_{11} ; 3,98 (dl) : H_3 ; 4,2 (dd) : H'_1 ; 5,14 (dd) : H_{13} ; 1,90 (s)-3,10-4,44 : OH.

Stade C : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) 6-O-méthyl érythromycine,

On agite 1,24 g de produit préparé au stade précédent, 8,7 ml d'un mélange diméthyl sulfoxyde/tétrahydrofuranne 1/1, 190 μl de iodure de méthyle, 161 mg de potasse en poudre à 90 %, 2 heures à température ambiante. On ajoute 10 ml d'AcOEt et 10 ml d'une solution de phosphate monosodique 0,5 M. Après décantation et réextraction à l'AcOEt, on lave la phase organique par 5 ml d'eau, la sèche sur Na_2SO_4 et concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,2 g du produit recherché. Rendement : 95 %.

Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

Structure possible, on localise à 0,11 et 0,20 les SiMe_3 0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 0,95 (d)-0,97(d)-1,14(d)-1,17(d) x 2 : les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,18-1,35-1,40-1,48 les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 2,22 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,46 (m) : H'_3 ; 2,61 (ql) : H_{10} ; 2,72 (dq) : H_2 ; 3,01 (s) : OMe ; 3,13 (dd) : H'_5 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; 3,45 (m) : H'_5 ; -3,70 : H_8 ---> E ; -3,68 (m) : 2H (H_3, H_5) ; 3,79 (sl) 1H ---> H_{11} ; 4,24 (d) : H'_1 ; 5,15 (dd) : H_{13} ; 3,29 (s) et 4,52 les OH.

Application 1 : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Stade A : 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On agite un mélange de 513 mg du produit de l'exemple 1, 5 ml d'EtOH/eau 1/1, 425 mg de bisulfite de sodium, 115 μl d'acide formique, une demi-heure au reflux. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 5 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 . On agite le mélange 5 minutes puis on extrait par 2 fois à l'AcOEt. On lave les phases d'extraction par 5 ml d'une solution saturée de NaCl. On sèche la phase

organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 180 mg de produit recherché, après chromatographie sur silice avec éluant : AcOEt 95/MeOH 3/TEA 2. Rendement 48 %.

5 Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 250 Mhz)

Spectre identique aux données de la littérature

5,17 (d) : H_{13} ; 4,38 (d) : H'_1 ; 3,93 (sl) : H mobile ; 3,85 (s) : H_{11} ; 3,68 (s) : H_5 ; 3,54 à 3,62 (m) : H_3 , H'_5 : 3,24 (m) : H'_2 ; 2,98 (s) : OMe ; 2,25 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 1,37-1,31-1,27-1,25-1,21-1,18-1,14-1,11 : les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 0,83 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$.

Stade B : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

15 On soumet le produit du stade précédent à l'action de l'anhydride acétique et obtient le produit recherché.

Application 2 : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Stade A : 9-O-(2-méthoxy 2-méthyléthyl) oxime de 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On ajoute à un mélange de 2,75 g du produit de l'exemple 1, 5,5 ml de tétrahydrofurane rapidement à température ambiante, 8,25 ml de fluorure de tétrabutyl ammonium 1M dans le tétrahydrofurane, puis on agite 45 minutes. On ajoute alors un mélange de 15 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml d'eau glacée. Après décantation, on réextrait la phase organique par 3 ml d'eau. On ajoute à la phase aqueuse 0,82 ml d'ammoniaque concentrée. On extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 3 ml d'une solution d'eau saturée de chlorure de sodium puis la sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 2,17 g de produit recherché. Rendement 95,7 %.

35 Résultats analytiques :

RMN (CDCl_3 , 300 Mhz)

0,84 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 0,97 (d)-1,10(d)-1,18(d)-1,24(d)-1,26(d) les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,20-1,40(x 2)-1,48 les $\text{CH}_3\text{-C}$; 2,26 (s) :

$N(Me)_2$; 2,13 (ql) : H_4 ; 2,48 (m) : H'_3 ; -2,66 : H_{10} et H_2 ; 2,98 (s) : OMe en 6 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; -3,26 : H'_2 ; -3,54 : H_3 et H'_5 ; 3,68 (s)-3,83 (d) : H_5 et H_{11} ; -3,73 (m) H_8 ---> E ; 4,38 (d) : H'_1 ; 5,23 (dd) : H_{13} .

5 Stade B : 9-O-(2-méthoxy 2-méthyléthyl) oxime de 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Un mélange de 2,17 g de produit préparé au stade précédent, 22 ml de CH_2Cl_2 , 390 μ l d'anhydride acétique, est agité
10 une heure et demie à la température ambiante. On ajoute 22 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On lave la phase organique par 10 ml d'eau salée. On réextrait les phases aqueuses par CH_2Cl_2 . On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant sous pression
15 réduite. Le résidu obtenu est repris dans 4,25 ml d'éther isopropylique puis 14,9 ml d'heptane. Après 5 minutes d'agitation le précipité est essoré puis lavé à l'heptane. Après séchage on récupère 1,72 g de produit recherché (cristaux incolores) PF = 200°C. Rendement 74,7 %.

20 Résultats analytiques :

RMN ($CDCl_3$, 300 Mhz)

0,83 (t) : \underline{CH}_3-CH_2 ; 0,92 (d)-0,97(d)-1,17(d)-1,28(d)-1,30(d) les \underline{CH}_3-CH ; 1,18-1,29-1,40-1,47 les \underline{CH}_3-C ; 2,06 (s) : OAc ; 2,26 (s) : $N(Me)_2$; 2,59 (ql) : H_{10} ; 2,69 (m) : H'_3 et H_2 ;
25 2,95 (s) : OMe en 6 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; -3,47 : H_3 ; H_8 et H'_5 ; 3,73 (d) : H_5 et 3,79 (sl) : H_{11} ; 4,60 (d) : H'_1 ; 4,77 (dd) : H'_2 ; 5,23 (dd) : H_{13} ; 1,72 (d)-3,32-4,63 : H mobiles.

Stade C : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine
30

Un mélange de 180 mg de produit préparé au stade précédent, 1,8 ml de éthanol/eau 1/1, 23 μ l d'acide formique à 98 %, 180 mg de bisulfite de sodium, est agité 3 heures et demie au reflux. On refroidit à la température ambiante et
35 l'on ajoute 1,8 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 3 minutes d'agitation, on extrait par 2 fois avec du CH_2Cl_2 . On lave la phase organique par 2 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl. On sèche la phase organique

sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. Après purification du résidu par chromatographie sur silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle à 2 % de tétrahydrofuranne, on récupère 43 mg de produit recherché. Rendement 27 %.

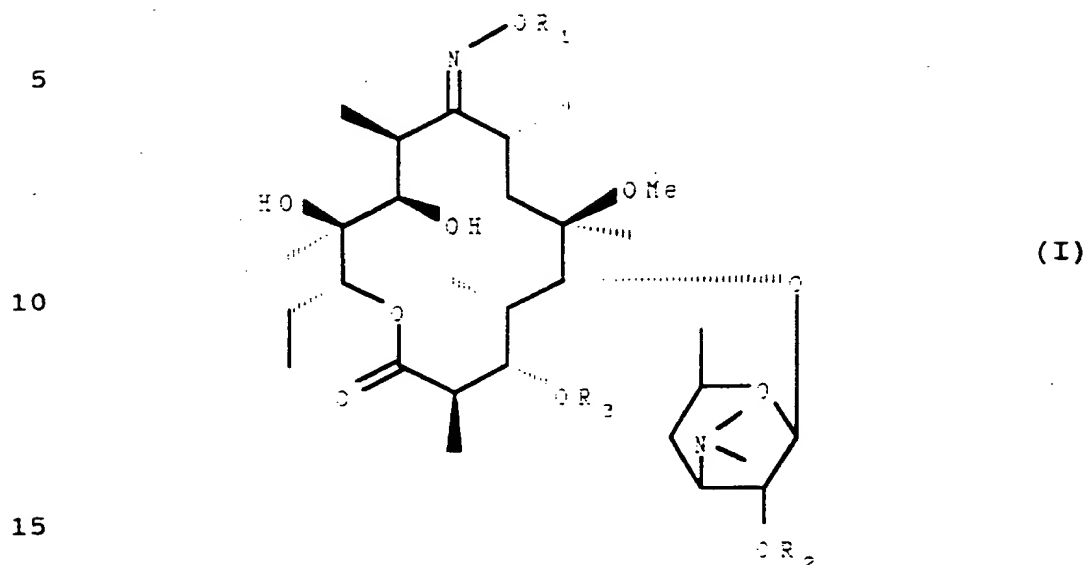
Résultats analytiques :

IR :

-OH	-3626 cm^{-1} (Max)
	3500 cm^{-1}
10 $\text{C}=\text{O}$	1735 cm^{-1}
	1689 cm^{-1} .

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :

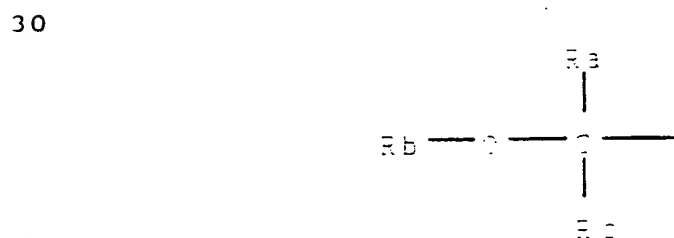


dans lesquels :

ou bien R_1 représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone,

ou bien R_1 représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, nitro, CF_3 ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

ou bien R_1 représente un radical :

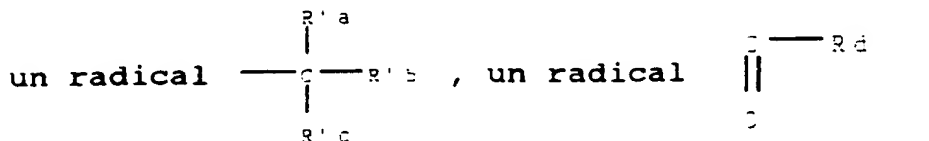


dans lequel R_a représente un radical alkyle ou alkoxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

R_b représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes

de carbone, éventuellement substitué par un hétéroatome,
Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

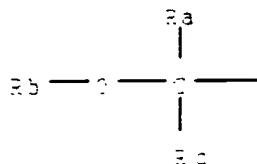
R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un radical
5 trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à
8 atomes de carbone,



dans lesquels R'_a, R'_b, R'_c et R_d représentent un radical
alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical
10 aralkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuelle-
ment substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués
ci-dessus pour R₁.

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendi-
cation 1 dans lesquels R₁ représente un radical

15



20 dans lequel R_a, R_b et R_c conservent la même signification que
dans la revendication 1.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendi-
cation 2, dans lesquels R_a, R_b et R_c représentent un radical
méthyle.

25 4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une des
revendications 1 à 3, dans lesquels R₂ et R₃ représentent
tous les deux un radical trialkylsilyle.

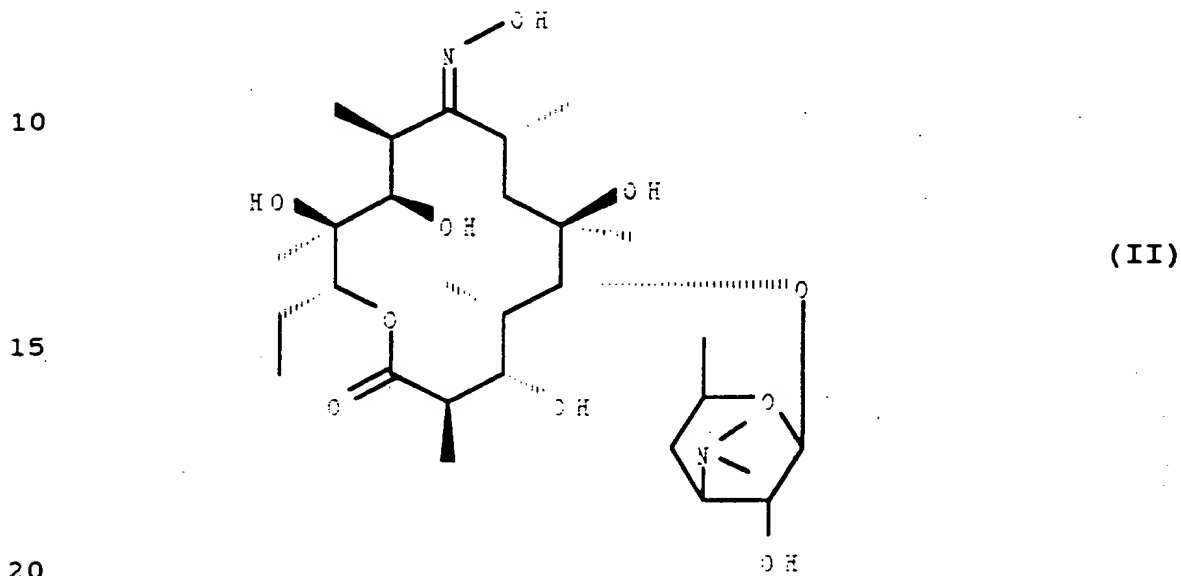
5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendi-
cation 4, dans lesquels R₂ et R₃ représentent un radical
30 triméthylsilyle.

6) Le composé de formule (I) définie à la revendication 1
dont le nom suit :

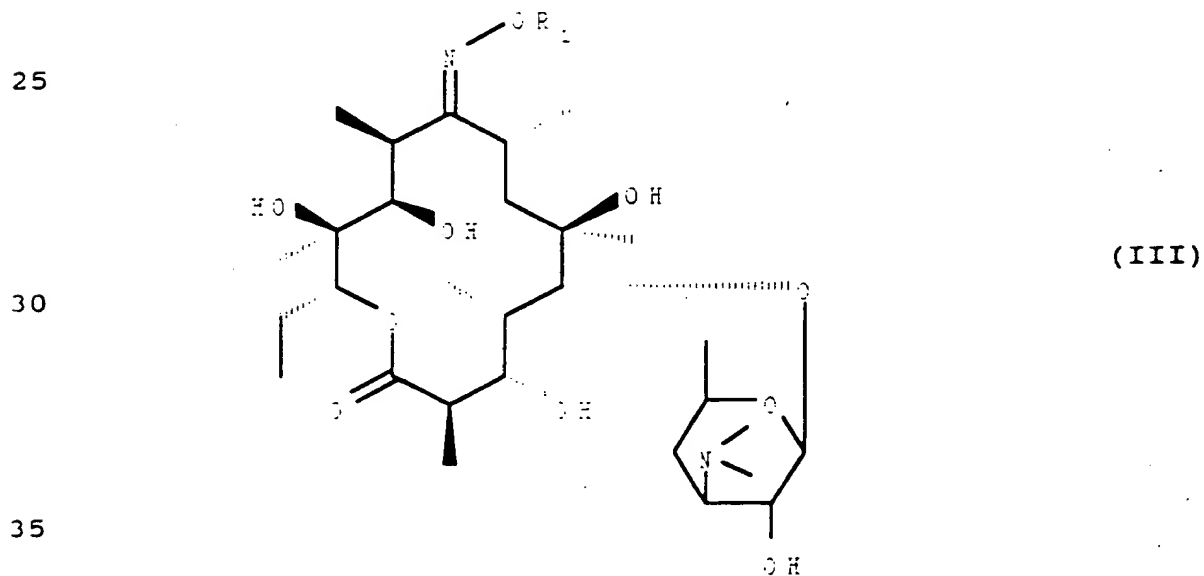
9-O-(2-méthoxy-2-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-

C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2'O,3-O-bis-(triméthylsilyl)-6-O-méthyl érythromycine.

7) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

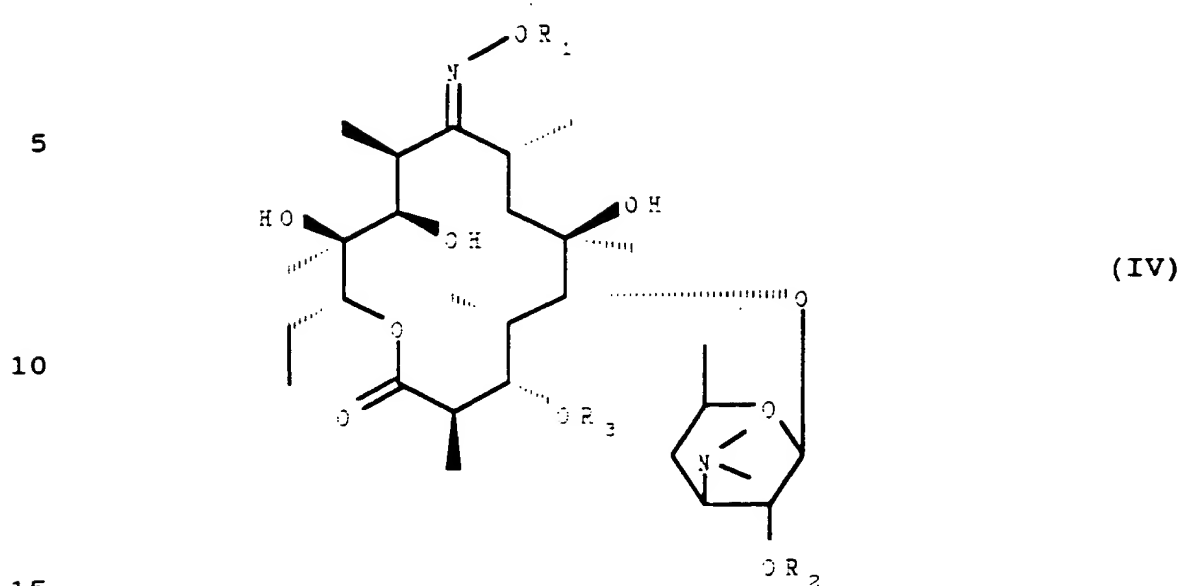


à l'action d'un agent de blocage de l'oxime en 9, pour obtenir un composé de formule (III) :



dans lequel R_1 conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 3

et en 2' pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans lequel R_1 , R_2 et R_3 conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation de l'hydroxyle en 6, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

20 8) Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que la méthylation du composé de formule (IV) est réalisée au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'une base.

9) A titre de produits chimiques, les composés de formules
25 (III) et (IV) tels que définis à la revendication 7.

10) A titre de produits chimiques définis à la revendication 9, les produits suivants :

la 9-O-(2-méthoxy-2-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) érythromy-
30 cine,

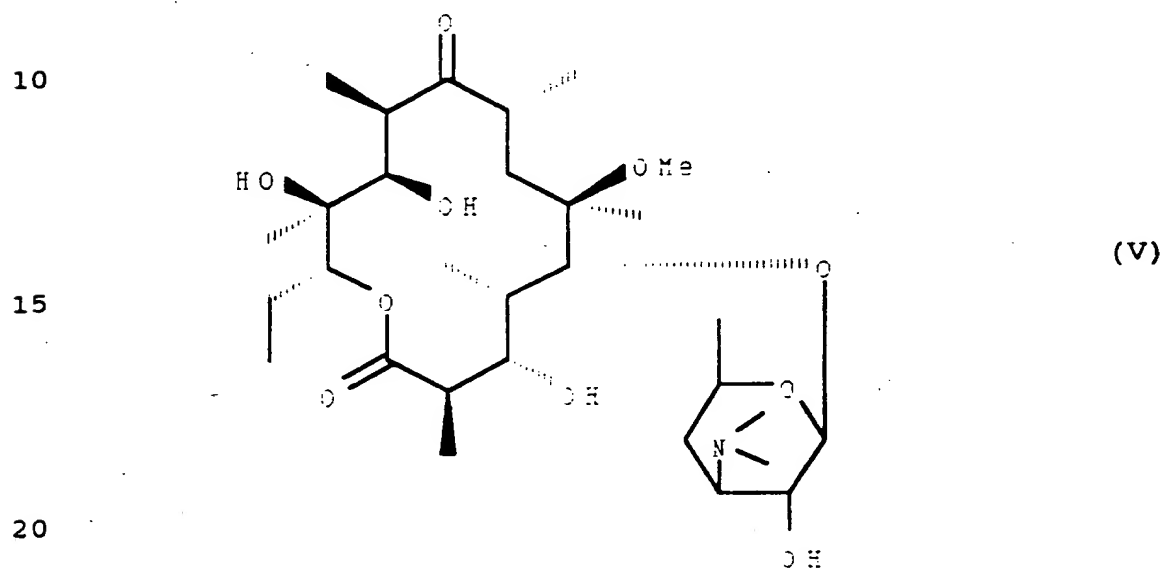
la 9-O-(2-méthoxy-2-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2'O,3-O-bis(triméthylsilyl) érythromycine.

11) Application des composés de formule (I) tels que définis
35 à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'on soumet le composé de formule (I) aux étapes suivantes :

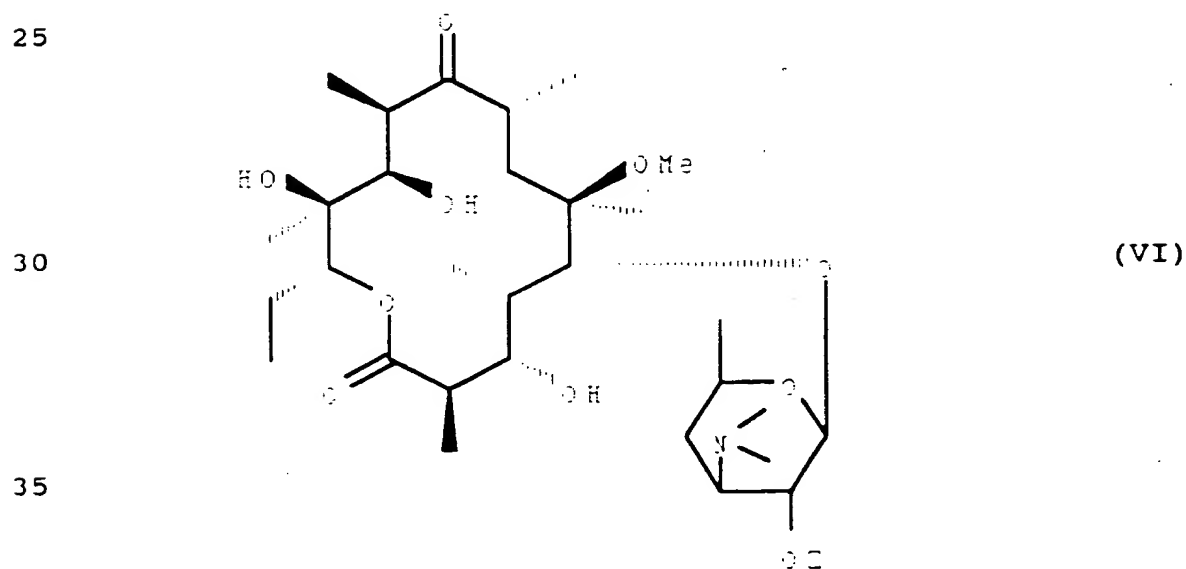
- libération de l'oxime en 9,

- libération de l'hydroxyle en 3 et 2',
- protection de l'hydroxyle en 2'.

12) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action de l'acide formique en présence de bisulfite de sodium ou de métabisulfite de sodium, pour obtenir directement le composé de formule (V) :



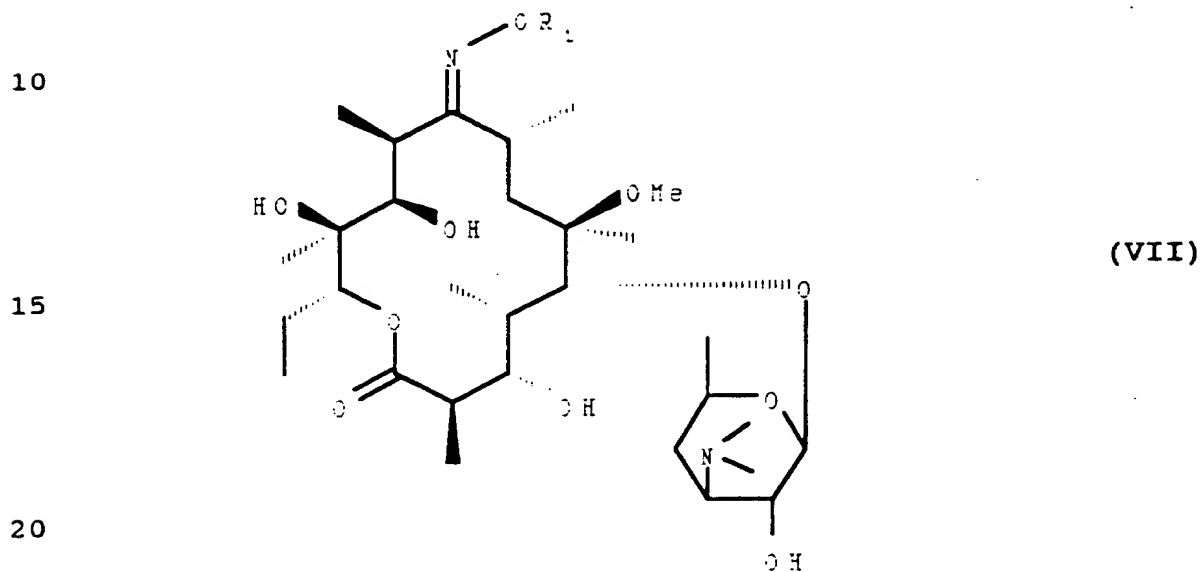
que l'on soumet à l'action d'un agent de protection de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (VI) :



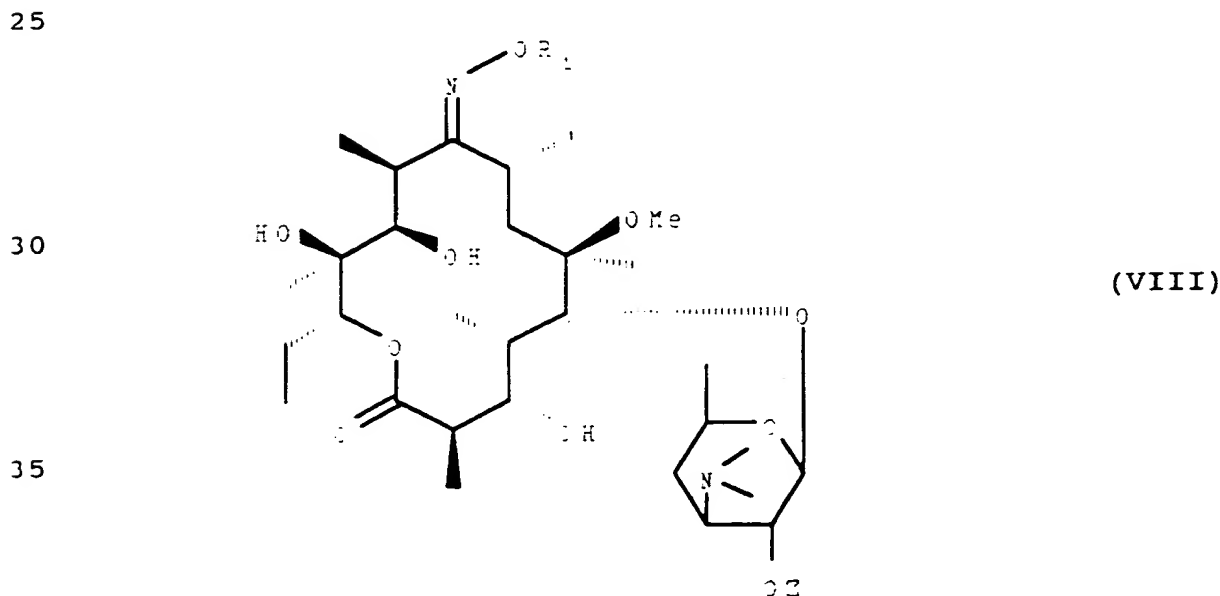
dans laquelle Z représente un groupement protecteur comme le

reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical trialkylsilyle, terbutyle ou triphénylméthyle.

13) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 3 et en 2' pour obtenir le composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de protection du groupement OH en 2' pour obtenir le composé de formule (VIII) :

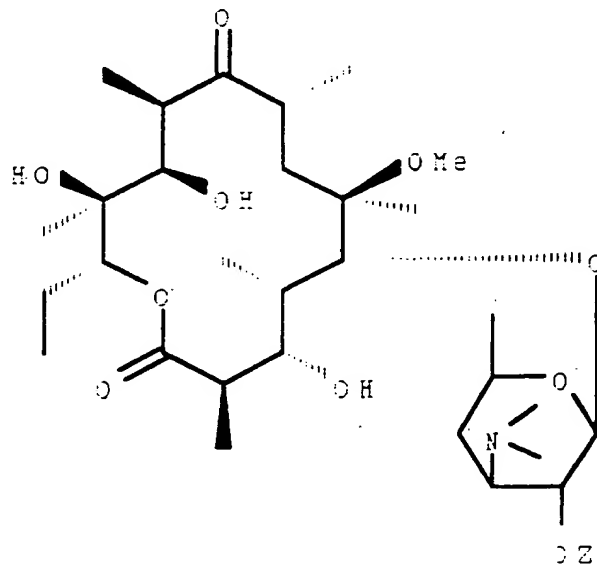


dans laquelle R_1 conserve sa signification précédente et Z représente un groupement protecteur, que l'on soumet à l'action d'un agent de libération du groupement 9-oxo pour obtenir le composé de formule (VI) correspondant :

5

10

15



(VI)

dans laquelle Z conserve sa signification précédente.

